

**24-STUNDEN-WACHSTUMSHORMONBESTIMMUNG
BEI KINDERN MIT KONSTITUTIONELLER
ENTWICKLUNGSVERZÖGERUNG IM
VERGLEICH ZU GESUNDEN KINDERN**

MONIKA MEIXNER

1984

*Duss
München*

Aus der Kinderklinik der Universität München

Direktor: Professor Dr. med. H. Hadorn

24-Stunden-Wachstumshormonbestimmung
bei Kindern mit konstitutioneller Entwicklungsverzögerung
im Vergleich zu gesunden Kindern

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der Zahnheilkunde
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Monika Meixner

aus
Würzburg

1984

Mit Genehmigung des Fachbereiches Medizin der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. O. Butenandt

Mitberichterstatter: Prof. Dr. H. Hadorn

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 20.11.1984

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1. Einleitung	1
2. Grundlagen	3
2.1. Wachstum und Entwicklung	3
2.2. Störungen des Wachstums	4
2.3. Störungen der Entwicklung	5
2.4. Wachstumshormon	7
3. Methoden	9
3.1. Patientengruppe	9
3.2. Erstellen der 24-Stunden-WH-Profile	11
3.2.1. Tagesablauf	11
3.2.2. Blutentnahme im Abstand von 30 Minuten	11
3.2.3. Analyse	12
3.3. Statistik	13
4. Ergebnisse	14
4.1. Darstellung der Einzelkurven	14
4.1.1. Häufigkeit und Verteilung von peaks	16
4.2. Überlagerung der Einzelkurven	18
4.3.1. Gegenüberstellung der Sekundärwerte	20
4.3.2. Gegenüberstellung der Gruppen	21
4.4.1. WH und Schlafdauer	21
4.4.2. WH und Wachstumsrate	21

	Seite
5. Diskussion	24
5.1. Warum 24-h-Messungen?	25
5.2. Die Problematik von Teilmessungen gezeigt an Einzelkurven	26
5.2.1. Einfluß der Nahrungsaufnahme	27
5.2.2. Einfluß von Streß	27
5.3. Schlaf und WH-Sekretion	28
5.4. Einfluß einer Tagesrhythmik auf WH-Messungen	29
5.5. Einordnung der KEV- und Kontrollwerte	34
5.6. Das Problem: die Gruppenzuteilung	36
5.7. Die Rolle des WH bei Wachstum und Entwicklung	38
6. Zusammenfassung	40
7. Literaturangaben	41



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548306_0083

1. Einleitung

"Mit Lug und Trug wird uns der Zwerg verderben" heißt es in der Dietrichsage von König Laurin. Die mutmaßlichen indogermanischen Wurzeln des Wortes Zwerg lauten denn auch dhuer: hintergehen oder dreugh: trügen (25).

In der germanischen Mythologie sind die Zwerge verwandt mit Natürdämonen (Elfen → Elben → Albe → Alptraum) und Totengeistern (11). Als Relikte der germanischen Sagen treten die Zwerge im höfischen Roman des Mittelalters als Gegenfiguren zur zivilisierten Welt auf, die die höfische Ordnung bedrohen (11). Alberich, Laurin, Mime und Maliclisier sind Beispiele hierfür. Der Übergang zu den "guten Zwerge" aus Grimms Märchen oder bei Goethe läßt sich mit der Übertragung von Motiven auf Teufel und Hexe und der Einführung des Christentums erklären, das die Zwerge vertreiben sollte (11). Ursprünglich ist das Bild des Zwergs als Trugwesen. "Das mythologische Motiv ist ein stets wirksamer und immer wieder auftretender Ausdruck, welcher das gewisse seelische Erleben ... in passender Weise formuliert", schreibt C. G. Jung in seinen Definitionen über die Archetypen (39).

Dieses Bild in uns vom Zwerg als unheimlichen Elben führt dazu, daß viele kleingewachsene Menschen an ihrer geringen Körpergröße leiden. Man lacht über Hofzwerge und über Liliputaner im Zirkus. Dieses Ausseenseiter- oder Minderwertigkeitsgefühl tritt in verstärktem Maße auf, wenn Kinder zu spät in die sexuelle Entwicklung eintreten. Sie sind im Vergleich zu den Altersgenossen noch klein und zusätzlich kindlich. Es wurde von schweren psychischen Störungen berichtet, die sich aus dieser Tatsache ergeben (4, 6, 10, 12, 22, 43). Deshalb ist es von größter Bedeutung, physiologische Abweichungen von der Norm der Wachstums- und Entwicklungsgeschwindigkeit von deren behandlungsbedürftigen pathologischen Störungen zu unterscheiden.

Schon 1931 haben Priesel und Wagner von der großen zeitlichen Variabilität berichtet, mit der physiologischerweise die Pubertät eintritt (53). Zwei Jahre später, 1933, veröffentlichte Rosenstern seine Arbeit

"über temporäre Disharmonien der körperlichen Entwicklung im Kindesalter" (58). Darin beschreibt er "temporäre Störungen des Skelettwachstums" und "temporäre Störungen der geschlechtlichen Entwicklung" (58). Er unterstreicht, "daß ganz erhebliche, weit außerhalb der Variationsbreite liegende Verzögerungen der Reifung auf endogener Basis vorkommen, und daß das Endresultat doch der Norm entsprechen kann" (58). Für dieses Bild von verzögertem Wachstum und Entwicklung prägte 1950 Wilkins den Begriff "Constitutional retarded growth and adolescent development" (66), im Deutschen unter dem Begriff "konstitutionelle Entwicklungsverzögerung" (KEV) bekannt. Wilkins wies darauf hin, daß Längenwachstum und Ossifikation von Geburt an retardiert sind (66). Seither wurden zahlreiche Untersuchungen über die KEV veröffentlicht (3, 4, 6). Besonders die Frage nach trotz ursprünglich gegenteiliger Annahme etwaigen hormonellen Ursachen der KEV wurde heftig diskutiert (4, 9, 26). An für Wachstum und Entwicklung unentbehrlichen Hormonen kommen vor allem in Betracht Sexualhormone, Thyroxin, Insulin und Wachstumshormon (WII) mit Somatomedinen (23).

Eine Verminderung des WII führt zu einer Verzögerung des Wachstums und einer Retardierung des Knochenalters (30, 37, 44, 47, 59, 63). Das Knochenalter kann nach Tanner (63) als Indikator für das Ausmaß der abgelaufenen Entwicklung stehen.

Erst kürzlich erschienen Arbeiten von Bierich u.a. (7, 56, 57), in denen die Signifikanz eines verminderten WII-Spiegels bei der KEV dokumentiert wurde. Die vorliegende Arbeit soll deshalb der Frage nachgehen, ob bei KEV erniedrigte WII-Konzentrationen festzustellen sind. Im Gegensatz zu früheren Untersuchungen sollen 24-Stunden-Profile erstellt werden, die zusätzlich den Einfluß von Schlaf, Streß und Nahrungsaufnahme, sowie das Vorhandensein einer circadianen Rhythmik erkennen lassen können.

2. Grundlagen:

2.1. Wachstum und Entwicklung

Wachstum wird definiert als Vermehrung und Vergrößerung der Körperzellen mit Zunahme der Knorpel- und Knochensubstanz, womit eine Zunahme des Körpergewichts und der Körperlänge verbunden ist (54).

Wachstum beruht auf einem Zusammenwirken von drei verschiedenen, annähernd gleichwertigen Faktoren: den genetischen Anlagen, dem Angebot von Nährstoffen, bestimmten Ionen und Spurenelementen in der Nahrung und speziellen hormonellen Regulatoren, v.a. Schilddrüsenhormone, Wachstumshormone und Testosteron (23) (Abb. 1).

Wahrscheinlich durch Verbesserung der Umwelteinflüsse ist seit dem letzten Jahrhundert eine stete Akzeleration festzustellen (10).

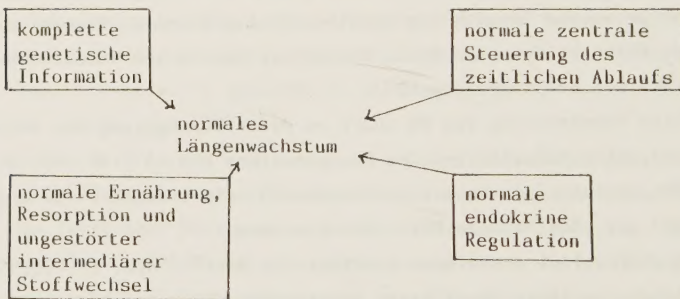


Abb. 1: Voraussetzungen für normales Wachstum (10)

Die seelische, intellektuelle, motorische und körperliche Entwicklung im Sinne von Wachstum und Differenzierung können nicht als separat ablaufende Prozesse gesehen werden (10). Als Beurteilungskriterien für den Stand der körperlichen Entwicklung dürfen v.a. das Knochenalter und der Zeitpunkt der beginnenden Pubertät, gekennzeichnet durch Brustdrüsenentwicklung oder Hodenvergrößerung, gelten (10).

Die Entwicklungsgeschwindigkeit wird von ähnlichen Faktoren beeinflusst wie das Wachstum (10).

Durch Änderungen dieser Faktoren kam es in den letzten 120 Jahren zu einer Vorverschiebung des durchschnittlichen Pubertätsalters - bei Mädchen z.B. des Menarchealters - um etwa 4 Jahre (10).

2.2. Störungen des Wachstums:

Störungen des Wachstums können bei Vergleich mit der Durchschnittsgröße von Kindern gleichen Alters anhand von Somatogrammen leicht erkannt werden (Abb. 2).

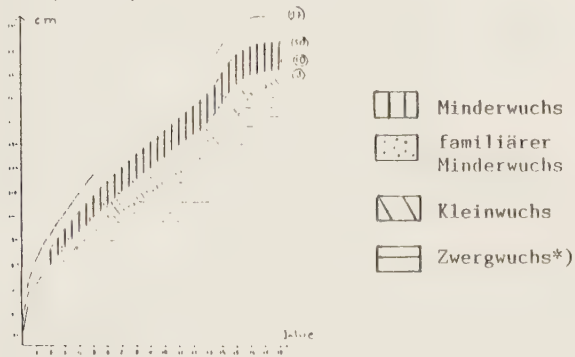


Abb. 2: Formen des Minderwuchs:

Entsprechend der verschiedenen das Wachstum beeinflussenden Faktoren existieren die verschiedenartigsten Wachstumsstörungen. Tab. 1 führt verschiedene Ursachen für Minderwuchs auf.

Anmerkung: *) Als zwergwüchsig gilt nach Knorr (43), wessen Größe mehr als 3 Standardabweichungen unter dem Altersdurchschnitt liegt. Nach Butenandt (16) trifft dies erst ab Nichterreichen der 5fachen Standardabweichung zu.

1. Minderwuchs infolge Mangels an Aufbaustoffen
Hypokalorischer MW, Eiweißmangel, Vitamin-D-Mangelrachitis
2. Endokriner MW
Hypothalamischer -, hypophysärer MW
Hypothyreose
Somatomedinmangel, Laron-MW
Pubertas tarda, überschießende Cortisolproduktion
vorzeitiger Epiphysenschluß durch:
Pubertas praecox, AGS, NNR-Tumoren, Hoden-, Ovarial-
tumoren, andere Stoffwechselerkrankungen, Epilepsie
Diabetes mellitus (schlecht eingestellt)
3. MW durch nicht endokrine Stoffwechselstörungen
renaler MW, intestinaler MW, hepatischer MW, anoxämischer MW
Störung des Phosphor-Calciumstoffwechsels, Speicherkrankheiten
4. Allgemeine Wachstumsstörungen des Körpergewebes
familiärer MW, primordialer MW, Chromosomenaberrationen
rheumatoide Arthritis, chronische Erkrankungen
Mißbildungssyndrome
5. Funktionelle Störungen
psychosozialer MW, KEV
6. Iatrogen
Bestrahlung, Corticoidbehandlung

Tab. 1: Ursachen für Minderwuchs (MW) (10, 67)

2.3. Störungen der Entwicklung

Entwicklungsstörungen werden meist erst durch vorzeitige oder verzögerte Pubertät erkannt. Ursachen für die Entstehung einer Pubertas tarda zeigt Tab. 2. Bei einem Teil der Patienten lassen sich keine pathologischen Veränderungen finden. Sie bilden die Gruppe der Kinder mit KEV.

Eine KEV liegt vor, wenn nach Ausschluß anderer Ursachen das Knochenalter um mehr als 2 Jahre verringert ist und Pubertät und Wachstum entsprechend dem Knochenalter retardiert sind (17).

1. Veränderungen im Hypothalamus

LH-, FSH-RH-Mangel

Psychische Veränderungen (Anorexia nervosa)

systemische Krankheiten

in Zusammenhang mit Hypothyreose, angeborene Adrenohypoplasie

Tumoren, postoperativ, idiopathisch

2. Veränderungen der Hypophyse

LH-, FSH-Mangel, Hypopituitarismus, GH-Mangel

Tumoren, postoperativ, idiopathisch

3. Veränderungen der Gonaden

Anorchie oder Hodenhypoplasie (z.B. Klinefelter-Syndrom)

Mißbildungen der Ovarien (z.B. Ullrich-Turner-Syndrom)

Enzymdefekte

4. Stoffwechselkrankheiten

Pseudohypoparathyreoidismus, Coeliakie

Diabetes mellitus (schlecht eingestellt), M. Crohn,

Colitis ulcerosa

Asthma, M. Cushing

5. Mißbildungssyndrome:

z.B. Down-Syndrom, Marfan-Syndrom, Dysostosis cleidocranialis

Russel-Silver-Syndrom

Tab. 2 Ursachen für Pubertas tarda (12)

Häufig lassen sich analoge Fälle von KEV in der Familienanamnese aufweisen (nach Bierich (6) in 81 %, bzw. 59 % der Fälle, nach Ranke (57): 79 %), die einen dominanten Erbgang vermuten ließen (4).

Die Häufigkeit der KEV wird mit etwa 2,5 % angegeben (6), wobei unter den minderwüchsigen Kindern 43 % KEV sind (andere Autoren: 40 % (59), 47 % (66), 39 % (57). Der Anteil der KEV unter den entwicklungsverzögerten Kindern in einer endokrinologischen Sprechstunde beträgt bei den Knaben etwa 50 %, bei den Mädchen etwa 16 % (12).

2.4. Wachstumshormon

WII ist ein Proteohormon und wird von den azidophilen Zellen des Hypophysenvorderlappens gebildet. Die verschiedenen Wirkungen von WII auf den Stoffwechsel zeigt Abb. 3

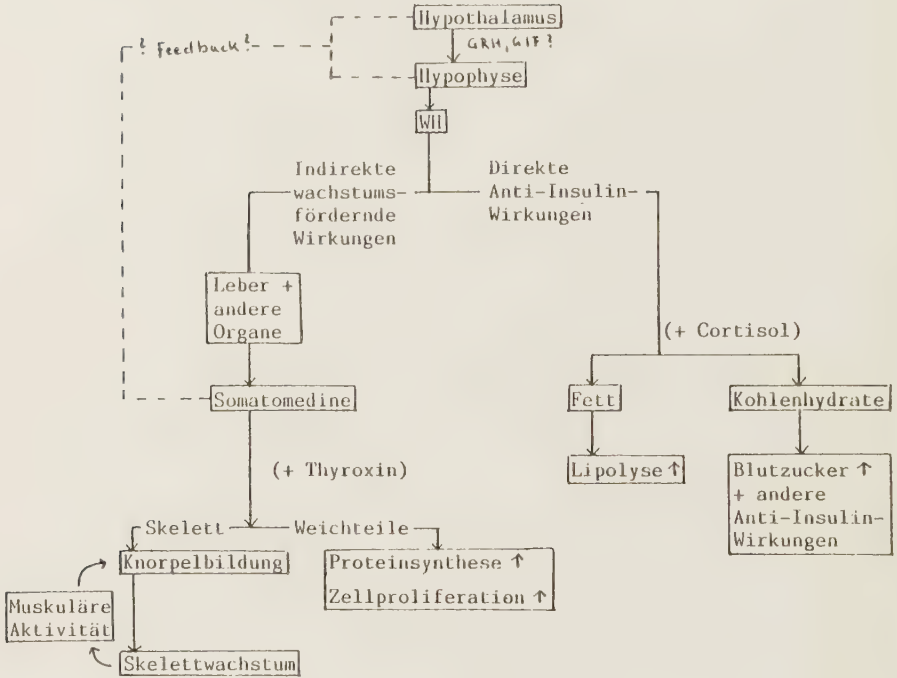


Abb. 3 Stoffwechselwirkungen von WII nach Williams (67)

Früher Ausfall von WII führt zu Minderwuchs, veränderten Proportionen im Sinne von Akromikrie und der Ausbildung eines Puppengesichts mit kurzem Unterkiefer und kleiner Nase, verzögerter Knochenreifung (dem Längenwachstum entsprechend) und Stammfettsucht (10).

Die Sekretion von WII wird vorwiegend vom Hypothalamus über einen hemmenden Faktor (GIF) und eine stimulierende Substanz (GRII) kontrolliert (49). GRII wird ausgeschüttet bei psychischem und physischem Streß, bestimmten Tiefschlafphasen, Fieber, Hypoglykämie, durch Arginin, α -Sympathomimetika und andere Stoffe wie L-Dopa und Chlorpromazin (49).

Da ein einzelner WII-Wert nicht geeignet ist, gesicherte Aussagen über die WII-Sekretion zu machen, müssen Funktionstests herangezogen werden. Als Stimulantien werden Insulin, Arginin, Clonidin oder körperliche Belastung (49) verwendet. Auch Blutentnahme 60 - 90 min. nach Eintritt des Schlafs soll einen WII-Peak erfassen (31). Die Diagnose WII-Mangel kann nur gestellt werden, wenn mindestens 2 Tests nur ungenügende WII-Konzentrationen ergeben haben (67).

Die oben genannten Tests lassen zwar Aussagen über die Stimulierbarkeit der WII-Sekretion zu, liefern jedoch nur meist unphysiologische Einzel- oder Mehrfachwerte.

Die wahre WII-Sekretion läßt sich nur adäquat beurteilen, wenn man über 24 Stunden (z.T. auch während 5 1/2 Stunden nach Schlafbeginn (7)) in Zeitabständen von 20 - 60 min. Blutproben entnimmt und ein Tagesprofil erstellt (1, 14, 17, 19, 27, 52). Aus finanziellen und zeitlichen Gründen kann es sich dabei nicht um Routineuntersuchungen handeln.

3. Methoden

3.1. Patientengruppe

Es wurden 11 Patienten untersucht, die die endokrinologische Ambulanz des v. Haunerschen Kinderspitals bzw. des Krankenhauses München-Schwabing wegen ihres Minderwuchses aufgesucht hatten.

Die Patienten waren alle männlich, im Alter von 10 - 15 Jahren und präpubertär, d.h. sie wiesen noch keinerlei Zeichen einer sexuellen Reifung auf. Bei einem der Größe entsprechenden Gewicht schwankte die Wachstumsrate von 2,5 - 6 cm/a. Das Knochenalter der Knaben, bestimmt nach dem Atlas von Greulich und Pyle (36), lag im Bereich von 9 - 13 Jahren. Die Daten der einzelnen Kinder stellt Tab. 3 dar. Die Körpergröße der Knaben lag durchschnittlich im Bereich der 3. Perzentile im Somatogramm nach Tanner/Whitehouse (64) (Abb. 4) *)

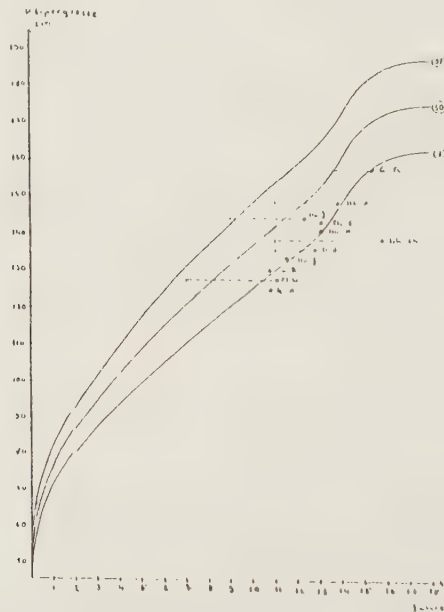


Abb. 4: Somatogramm mit den tatsächlichen und den dem Knochenalter entsprechenden Körpergrößen der untersuchten Patienten

Anmerkung: *) Ein Patient unterschreitet aufgrund seines stark retardierten Knochenalters die 3. Perzentile erheblich.

Der Minderwuchs von 5 der 11 Patienten, die als Kontrollgruppe dienten, wurde als vererbte Variante der Norm, als familiärer Minderwuchs, betrachtet. Ausschlaggebend war, daß

- a) keine Ursache des Minderwuchses gefunden werden konnte,
- b) bei einigen Patienten bei früheren WH-Tests normale Konzentrationen gefunden worden waren,
- c) bei fast allen eine der Größe der Eltern entsprechende Endgröße nach der Methode von Bayley/Pinneau (2) vorausgesagt werden konnte,
- d) auch die Eltern aller Patienten bis auf 2 Väter minderwüchsig sind.

(Mütter: durchschnittliche Größe 154 cm $\hat{=}$ 10. Perzentile

Väter: durchschnittliche Größe 170 cm $\hat{=}$ 25. Perzentile)

Aus ethischen Gründen konnten als Kontrollgruppe keine normalwüchsigen Knaben verwendet werden.

6 der 11 Patienten wiesen eine Retardierung des Knochenalters von 2 - 4,5 Jahren auf, was das Fehlen von Pubertätszeichen erklärte. Bei Berücksichtigung des Knochenalters lag ihre Größe im Normbereich, bzw. nahe der der Eltern. Die Familienanamnese von 3 Kindern ergab positive Angaben der Eltern bezüglich Entwicklungsverzögerung. Aufgrund dieser Ergebnisse wurden diese 6 Patienten als konstitutionell entwicklungsverzögert angesehen.

Patient	Alter (a)	Kno- chen- alter (a)	Größe (cm)	Ge- wicht (kg)	Wachs- tums- rate (cm/a)	Fam. anamn.	Größe d. Vaters (cm)	Größe d. Mutter (cm)	berech- nete Endgröße (cm)
D. B.	12 10/12	11	135,5	31	5,6	+	169	150	173
G. Th.	15 3/12	13,5	157	44	2,5	+	-	-	171
Hä. A.	13 10/12	11	148	36	3,0	-	162	160	173
Ho. J.	12 4/12	9	144,5	37	4,9	-	177	162	180
Sch.Ch.	15 9/12	11	138	42,5	4,0	+	171	157	164
M. W.	11 1/12	7	127,5	26	6,0	-	169	164	181
K. A.	10 8/12	9	124,5	23	5,1		177	155	177
Ho. J.	11 6/12	10,5	133,1	31,5	4,2		164	140	165
Hu. A.	13 1/12	13	140,5	36,2	3,5		181	158	170
G. R.	10 10/12	9	129,7	28	3,4		172	158	165
Th. S.	13 1/12	12	143	33	5,1		172	152	168

Tab. 3: Daten der untersuchten Patienten

Bei 3 Patienten läßt ein Wachsen entlang der Wachstumskurve des Somatogramms kein Erreichen der Elterngröße erwarten (Sch.Ch., K.A., G. R.). Deren Einzelanamnesen sowie diejenige von G. Th. sollen im Rahmen der Diskussion der Ergebnisse näher erläutert und kritisch beurteilt werden.

Aufgrund der nicht unerheblichen Belastung der Patienten wurde auf eine größere Anzahl von Untersuchungen und Kindern verzichtet. Die Patienten und ihre Eltern wurden über die Untersuchung aufgeklärt und erteilten ihre Zustimmung zu den Blutabnahmen.

3.2. Erstellen der 24-Stunden-WH-Profile

Um ein möglichst genaues Bild von der tatsächlichen WH-Sekretion zu erhalten, sollten 24-Stunden-Profile mit halbstündigen Werten erstellt werden.

3.2.1. Tagesablauf

Dazu wurden die Kinder für 24 Stunden stationär aufgenommen. Die Unterbringung erfolgte in Mehrbettzimmern mit anderen Patienten. Nachtruhe ab 21,00 Uhr war gewährleistet. Die Patienten erhielten normale Klinikkost um 7,00 Uhr, 11,30 Uhr und 18,00 Uhr. Eine dem natürlichen Tagesablauf entsprechende Bewegung konnte meist nicht erreicht werden, da die Kinder durch die Dauerinfusion eingeschränkt waren, was jedoch auf die Vergleichbarkeit der Ergebnisse keinen Einfluß haben dürfte.

3.2.2. Blutentnahme im Abstand von 30 Minuten

Zur Erleichterung der Blutentnahme erhielten die Kinder eine Dauerinfusion von isotonischer Kochsalzlösung (durchschnittlich 1 - 1,5 l pro 24 Stunden). Jede halbe Stunde wurde über die Infusionskanüle per

Rücklauf etwa 1 ml Blut in ein heparinisiertes Zentrifugierhütchen abgenommen, sofort zentrifugiert und das Serum bis zur Analyse tiefgefroren.

3.2.3. Analyse

Alle 49 Blutproben eines Patienten wurden in einer Hormonanalyse gleichzeitig untersucht. Die Bestimmung des WII-Gehalts erfolgte mittels eines radio-immuno-assays nach Glick und Roth (32). Die Seren wurden im Verhältnis 1 : 3 mit Puffer verdünnt und jeweils doppelt angesetzt.

Verwandt wurde der handelsübliche Test der Firma Serono, der nach folgenden Prinzipien abläuft:

- Bindung des WII im Testserum oder der WII-Lösungen für die Eichkurve an den 1. Antikörper,
- Besetzen der noch freien Antikörperbindungsstellen mit radioaktiv markiertem Jod
- Füllen der WII-Antikörperkomplexe durch 2. Antikörper
- Messen der γ -Strahlung

Für die Eichkurve wurde der WII-Standard auf Konzentrationen von 0 ng/ml, 1,25 ng/ml, 2,5 ng/ml, 5 ng/ml und 10 ng/ml verdünnt. Jede Hormonbestimmung bestand aus folgenden Schritten:

- Inkubation von je 100 μ l des verdünnten Serums und des 1. Antikörpers für 48 Stunden bei 4⁰ C
- Zugabe von 100 μ l J^{125} -WII und Inkubation für 24 Stunden
- Präzipitation mit 100 μ l 2. Antikörper und Inkubation für 24 Stunden
- Filtration des Präzipitats mit der Wasserstrahlpumpe
- Messen des Gehaltes an J^{125} im γ -Counter.

3.3. Statistik

Um die Höhe der WII-Sekretion der einzelnen Patienten miteinander vergleichen zu können, wurden pro Patient drei Sekundärwerte berechnet:

- der Mittelwert der über 24 Stunden erhaltenen Einzelwerte
- das "Integral" dieser Einzelwerte, das sich aus dem 24-Stunden-Mittelwert ergibt, der mit 24×60 min. multipliziert wurde,
- ein "Integral" über die Werte der ersten $5 \frac{1}{2}$ Stunden nach Schlafbeginn.

Bei Kindern mit weniger als $5 \frac{1}{2}$ Stunden Schlaf wurden die kurzen Intervalle zwischen den einzelnen Schlafphasen mit in die Berechnung einbezogen, da, wie Henrichs (38) zeigte, kurzzeitige Wachperioden nicht erheblich die WII-Sekretion beeinträchtigen.

Zum Vergleich der Gruppen der Kinder mit KEV mit der Kontrollgruppe wurde der T-Test nach Student für unverbundene Daten angewandt.

Für die aus den jeweils 11 Einzelwerten gemittelten Kurven wurde der Vertrauensbereich für eine Sicherheit von 95 % berechnet. Innerhalb des Vertrauensbereichs liegen somit 95 % der Einzelwerte. Die Berechnung erfolgte nach folgender Formel:

$$V = \frac{t \cdot S}{n \cdot \bar{x}} \quad (50)$$

V: Vertrauensbereich
t: Maß für die statistische Sicherheit
S: Standardabweichung der Einzelwerte
n: Anzahl der Einzelwerte
x: Arithmetisches Mittel der Einzelwerte

Der t-Wert für eine Sicherheit von 95 % bei 11 Einzelwerten beträgt 2,228 (50).

4. Ergebnisse

4.1. Darstellung der Einzelkurven

Abb. 5 und Abb. 6 zeigen die 24-Stunden-Profile der 5 Kontrollpersonen und der 6 entwicklungsverzögerten Kinder.

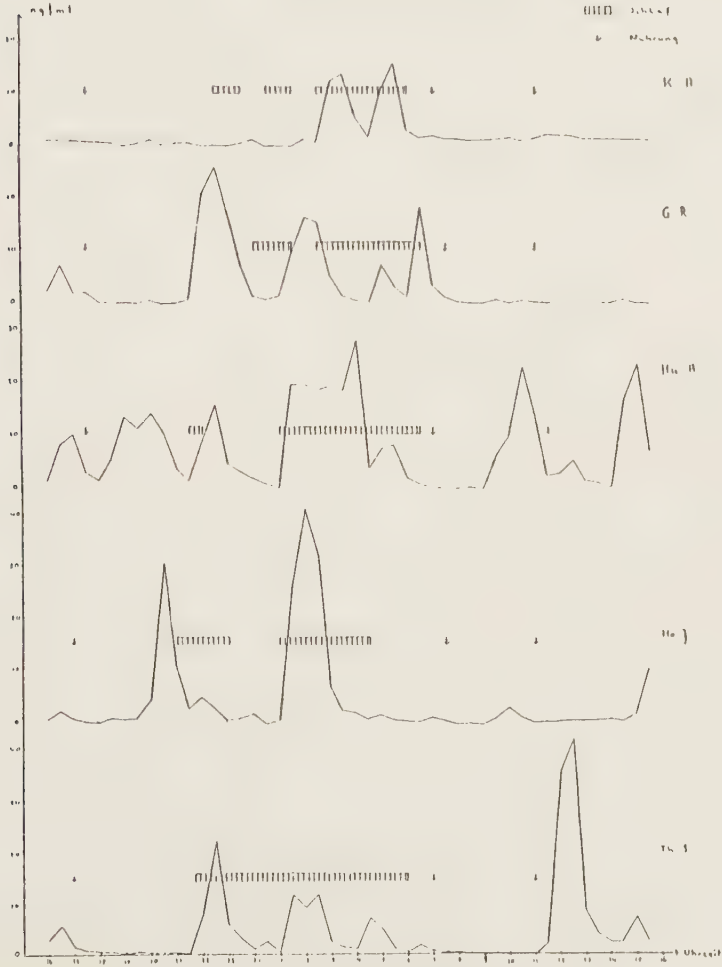


Abb. 5: 24-Stunden-Profile der Kontrollgruppe

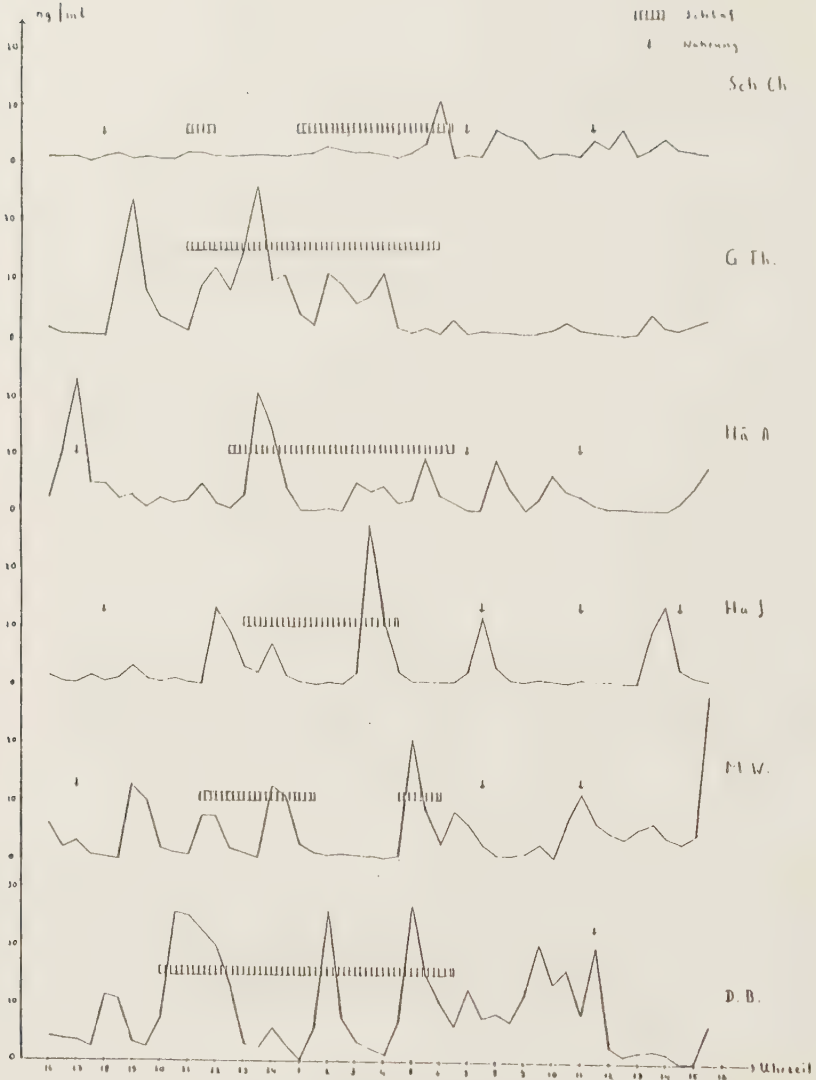


Abb. 6: 24-Stunden-Profile der KEV-Kinder

4.1.1. Häufigkeit und Verteilung von peaks

Zur Beschreibung der Kurven eignet sich die Darstellung von Anzahl und Verteilung der peaks. Als peak kann nach Finkelstein (27) eine Erhöhung der WH-Konzentration um mehr als 5 ng/ml gelten. Tab. 4 zeigt eine Übersicht über die Verteilung bei den einzelnen Kurven. Der zeitliche Abstand zwischen zwei Schlafpeaks beträgt durchschnittlich 2,5 Stunden. Es besteht kein Zusammenhang zwischen Anzahl der Schlafpeaks und Schlafdauer. Die durchschnittliche Zahl der peaks während der Schlafphase beträgt 2,7, während der Wachphase ebenfalls 2,7 peaks. Es kann kein Unterschied zwischen der Kontrollgruppe (N) und der Gruppe der KeV Kinder festgestellt werden.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	Ges. peaks	S	w
N:																											
Ho. J.			①													x				x					3	1	2
Hu. A.	0,5			③	4						x				x		x		x			1			8	4	4
K. A.			0,5		②,5									x											3	2	1
Th. S.	4			7							⊗			x					1			⊗			5	3	2
G. R.	2				5	6,5									x							⊗			5	3	2
KEV:																											
M. W.					0,5	2					x	x			⊗				x	0,5				2,5	8	4	4
G. Th.	5			7															x			1	②,5		5	4	1
D. B.	6				⑧,5		x			x	x				x		x			0,5					8	3	5
Sch.Ch.						⑤		x				x													3	1	2
Ha. J.				④,5			x															x		1	5	2	3
Hä. A.				4,5	7			x		x				x		⊗							1		7	3	4
Σ:	2	4	3	3	6	3	2	2	0	2	3	2	1	2	3	4	2	1	3	2	1	5	2	2	5:5,4	2,7	2,7

S: Schlafpeaks

W: Wachpeaks

⑤: maximaler peak 5 Std. nach Schlafbeginn

Tab. 4: Häufigkeit und Verteilung von peaks

4.2 Überlagerung der Einzelkurven

Zur Frage nach einer eventuellen circadianen Rhythmik wurden die Einzelkurven überlagert. (Abb. 7)

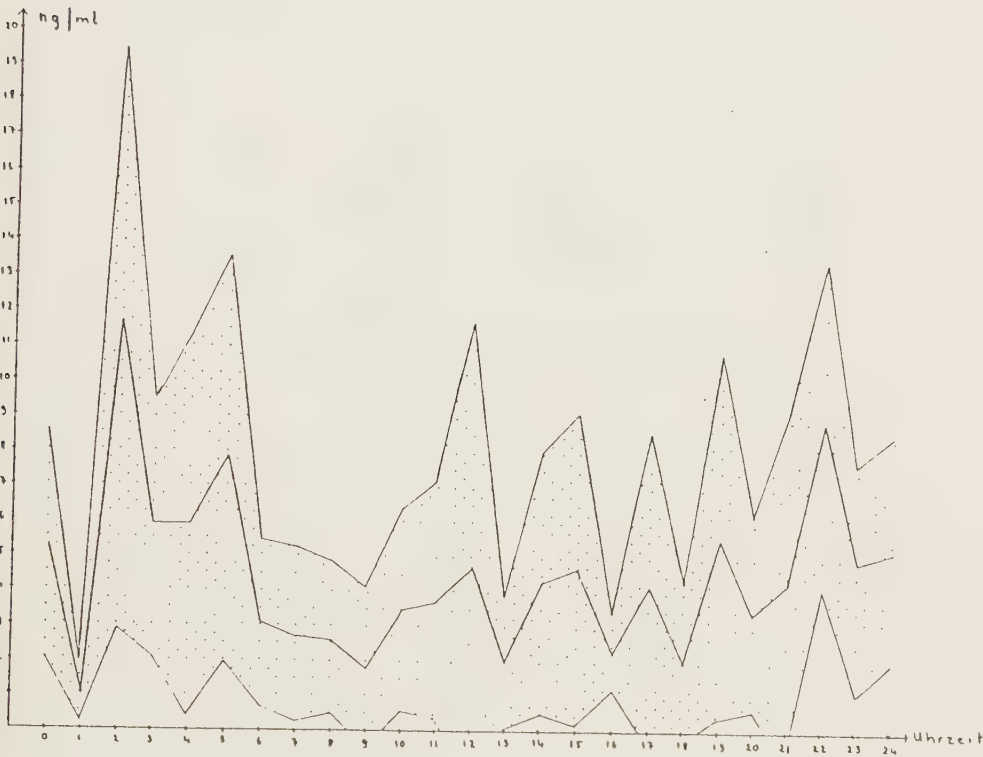


Abb. 7: Überlagerung der Einzelkurven ($S \approx 95\%$)

Nach relativ niedrigen Morgenwerten steigt die Kurve bis mittags 12,00 Uhr auf etwa 5,5 ng/ml an. Nach niedrigeren Nachmittagswerten kann ab 18,00 Uhr ein Ansteigen der Kurve beobachtet werden. Um 22,00 Uhr (die Zeit des durchschnittlichen Schlafbeginns ist etwa 21,30 Uhr) erreicht die Kurve ein Maximum.

Nach einem steilen Abfall auf 0,8 ng/ml um 1,00 Uhr folgt der größte peak der Kurve von 11,7 ng/ml um 2,00 Uhr, der unter Bildung eines 3. kleineren peaks um 5,00 Uhr bis 9,00 Uhr vormittags stetig abfällt.

Wegen des großen Einflusses des Schlafbeginns wurden zusätzlich noch Durchschnittswerte nach der Zeit nach Eintritt des Schlags berechnet (Abb. 8).

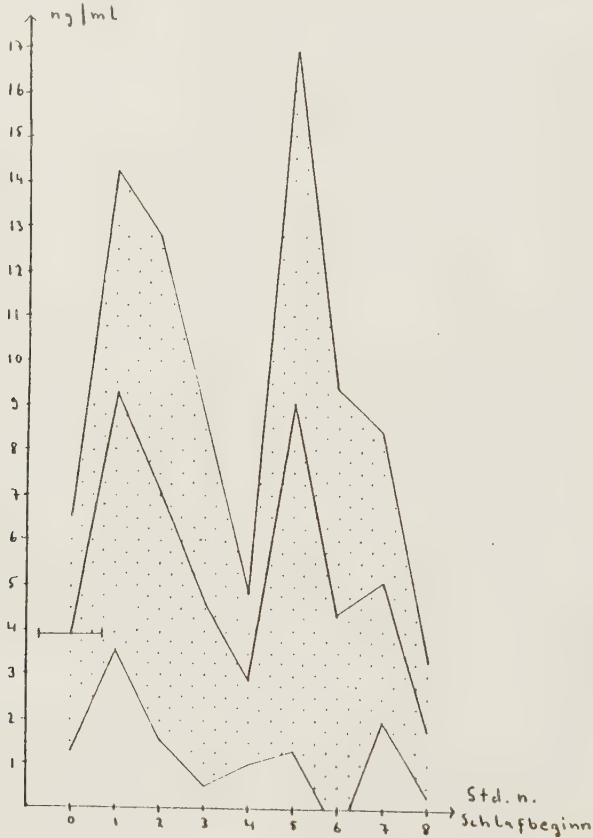


Abb. 8: Überlagerung unter Berücksichtigung des Schlafbeginns
(S = 95 %)

Wieder lassen sich 3 peaks erkennen, jeweils 1,5 und 7 Stunden nach Schlafbeginn.

4.3.1. Gegenüberstellung der Sekundärwerte

Tab. 5 zeigt die errechneten Hilfswerte.

		S 5 1/2 h	x	S 24 h
KEV:	D. B.	3 654,75	8,80	12 680,8
	G. Th.	3 206,50	4,79	6 893,6
	Hä. A.	1 531,75	3,59	5 175,2
	Hä. J.	1 754,50	3,02	4 343,5
	Sch. Ch.	775,50	1,82	2 616,0
N:	K. A.	1 968,00	2,49	3 583,6
	Ho. J.	3 742,75	4,49	6 471,2
	Hu. A.	4 075,50	7,82	11 262,0
	Gr. R.	1 609,00	3,65	5 251,6
	Th. S.	2 323,75	5,29	7 626,0

Tab. 5: Berechnete Sekundärwerte

Abb. 9 läßt einen Vergleich der verschiedenen Sekundärwerte zu.

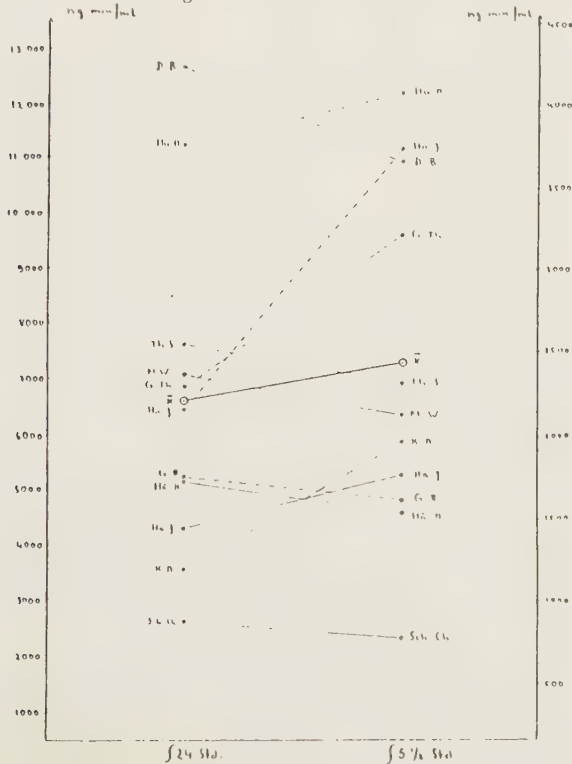


Abb. 9: Vergleich zwischen 24-Stunden- und 5 1/2-Stunden-Werten

4.3.2. Gegenüberstellung der Gruppen

Eine Gegenüberstellung der 24-Stunden- und der 5 1/2-Stunden-Werte der KEV Kinder und der Kontrollgruppe N zeigen Abb. 10 und Abb. 11. Im Student-T-Test weisen die arithmetischen Mittel der einander entsprechenden Werte zwischen beiden Gruppen keinen signifikanten Unterschied auf.

Die Werte der Kontrollgruppe sind geringgradig, jedoch nicht signifikant höher.

4.4.1. WH und Schlafdauer

Mit einem Korrelationskoeffizienten von 0,537 konnte zwischen 24-h-Durchschnittswerten und Schlafdauer keine signifikante Korrelation erkannt werden.

4.4.2. WH und Wachstumsrate

Zwischen Wachstumsrate und 24-h-WH-Durchschnittswerten besteht keine signifikante Korrelation (Korrelationskoeffizient 0,164)

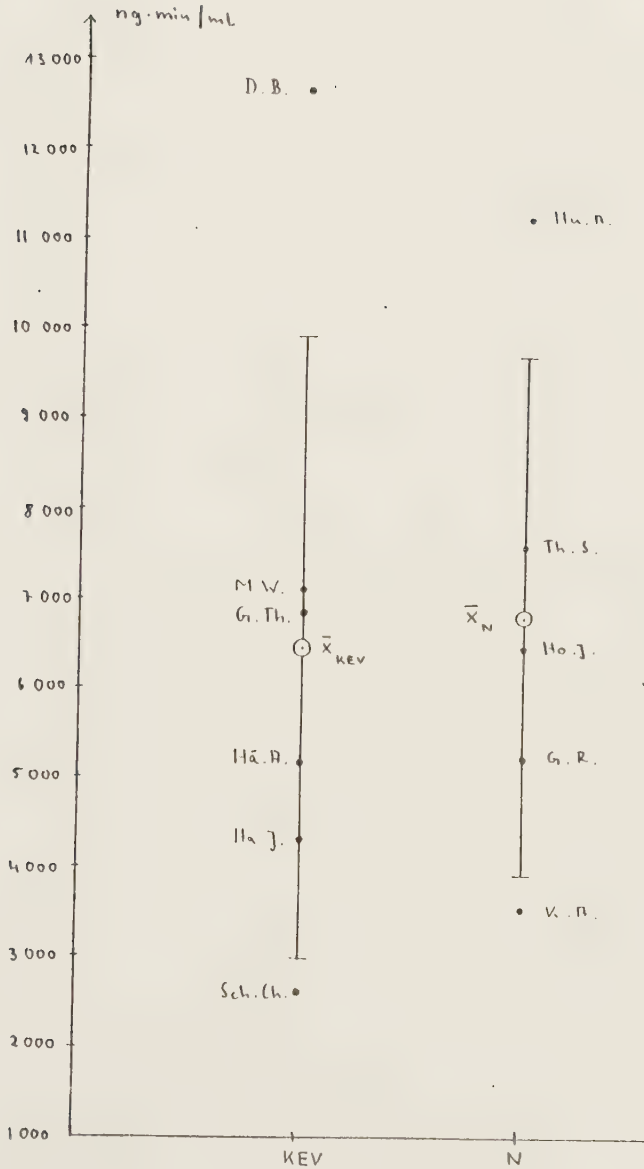


Abb. 10: Vergleich der 24-Stunden-Integrale zwischen KEV und N

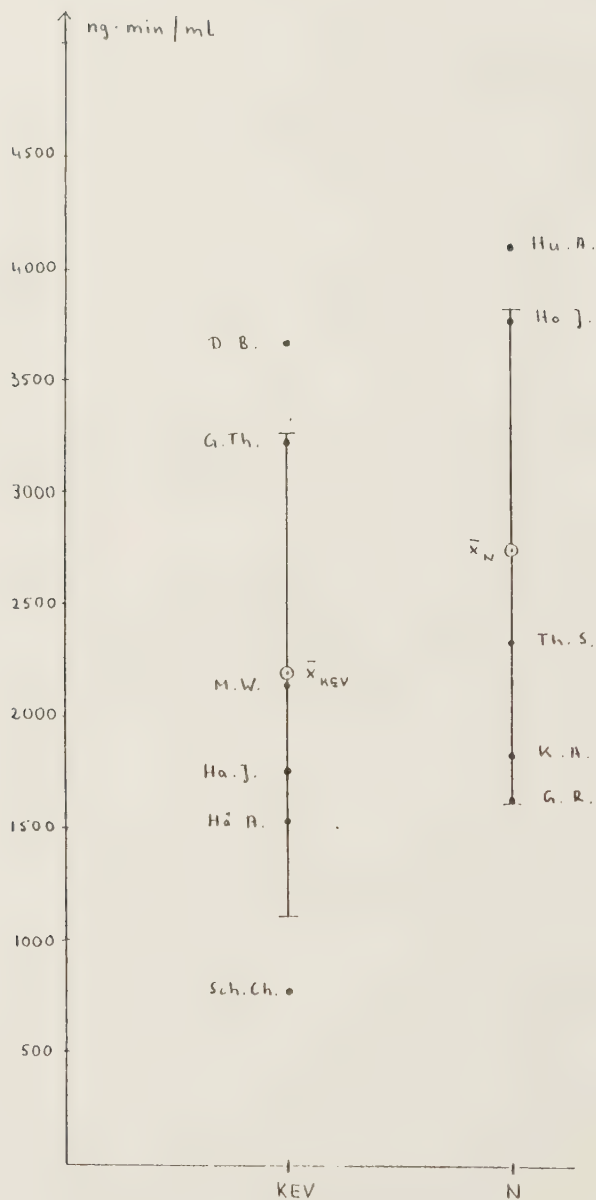


Abb. 11: Vergleich der 5,5-Stunden-Schlaf-Integrale zwischen KEV und N

5. Diskussion

Beobachtungen bei Akromegalie und Gigantismus führen Cushing 1912 dazu, erstmalig vom "hormone of growth" zu sprechen (55).

Nach anfänglicher Überbewertung der Rolle des "Wachstums"-hormons für das Wachstum des menschlichen Organismus rückte die Frage nach dem Stellenwert des WH bei der Steuerung von Wachstum und Entwicklung vermehrt in den Vordergrund. Im Zuge dieser Diskussion wurde auch versucht, weitere Aussagen über die KEV zu erhalten.

In neueren Untersuchungen (7, 56, 57) betonen Bierich und Ranke die Bedeutung einer verminderten WH- bzw. Somatomedinkonzentration bei KEV-Kindern. Butenandt (17) konnte diese Ergebnisse nicht bestätigen, was uns veranlaßte, einen Zusammenhang zwischen WH und KEV mit dieser Arbeit erneut zu untersuchen. In der Literatur finden sich zu dieser Frage keine eindeutigen Angaben. Auf Provokationstest reagierten KEV-Patienten teils mit normalen (4, 5, 24, 42, 61, 68), teils mit ungenügenden Anstiegen (41, 62, 51). Messen der WH-Sekretion während des Schlafs erbrachte bis auf oben erwähnte Untersuchungen von Bierich und Ranke ausreichende Konzentrationen von WH (9, 21, 26). In seinen 24stündigen Untersuchungen konnte Butenandt (17) keinen signifikanten Unterschied zwischen normalen präpubertären und pubertären und KEV Knaben feststellen. Auch einjährige WH-Gabe konnte bei KEV Patienten keine signifikante Wachstumssteigerung hervorrufen (20). Diese konnte dagegen mehrfach durch Testosterongabe bewirkt werden (7, 17, 66).

In unserer Untersuchung wurden weder bei den 5,5-Stunden-Schlafwerten noch bei den 24-Stunden-Werten signifikante Unterschiede zwischen KEV Kindern und der Kontrollgruppe beobachtet. Unsere Ergebnisse weichen von denen Bierichs in folgenden Punkten ab:

1. Zusätzliche 24-Stunden-Messungen statt lediglich 5,5-Stunden-Schlafwerte
2. Niedrigere durchschnittliche Kontrollwerte
3. Höhere durchschnittliche Werte bei KEV

Zu diesen objektiven Unterschieden tritt noch die Frage der Interpretation der Ergebnisse.

5.1. Warum 24-h-Messungen?

Blutentnahmen über 24 Stunden bedeuten eine nicht unerhebliche psychische Belastung für die betroffenen Kinder. Aus verschiedenen Gründen entschieden wir uns dennoch für diese Methode.

- Gegenüber WII-Stimulationstests läßt sie bessere Aussagen über die wirkliche WII-Sekretion unter Normalbedingungen zu. (Dem Alltagsleben völlig entsprechende Untersuchungsbedingungen konnten bis jetzt allerdings noch nicht erreicht werden.)
- Im Vergleich mit 5,5-Stunden-Schlafmessungen muß die größere Genauigkeit betont werden, die sich schon aus dem längeren Untersuchungszeitraum ergibt.
- Bei 5,5-Stunden-Messungen ist der Zeitpunkt des Meßbeginns von entscheidender Bedeutung. Messungen von Beginn des ersten Schlafs an, Messungen ab einer längeren Schlafperiode und Messungen ab einer festgelegten Uhrzeit ergeben jeweils unterschiedliche Werte. (Tab. 6)

	ab 23,00 Uhr	ab erstem Schlaf	nur längerer Schlaf
G. R.	2 123	1 755 (ab 24 ⁰⁰)	1 609 (ab 2 ³⁰)
K. A.	1 141	1 090 (ab 22 ³⁰)	1 968 (ab 2 ³⁰)

Tab. 6: Beispiele für 5,5-Schlafwerte bei unterschiedlicher Berechnung

- Die Fragwürdigkeit von 5,5-Stunden-Messungen wird bestätigt durch Abb. 9, den Vergleich von 5,5-Stunden-Werten mit 24-Stunden-Werten. Aus der Höhe der Schlafsekretion kann nicht ohne weiteres auf die Gesamtsekretion geschlossen werden. So liegt z.B. Ho. J. mit seinem Schlafwert fast an der Maximalgrenze der Verteilung, in seiner Gesamtsekretion jedoch nahe dem Durchschnittswert.

Ein Blick in die Einzelkurven soll die Unzulänglichkeit von reinen Schlafmessungen wie auch Einzelmessungen weiter beleuchten.

5.2. Die Problematik von Teilmessungen gezeigt an Einzelkurven

Der Verlauf der einzelnen WH-Kurven mit den Charakteristika des Anstiegs unmittelbar nach dem Einschlafen, 1 - 4 peaks während des Schlafs, 1 - 5 peaks während des Wchens und Steilheit von Anstieg und Abfall findet sich bei allen Autoren bestätigt (1, 14, 26-28, 34, 38, 45, 52).

Der Anstieg der WH-Konzentration erfolgte innerhalb einer halben bis einer Stunde, die sich meist sofort anschließende Verminderung verlief mit derselben Geschwindigkeit. Dies läßt vermuten, daß WH in kurzdauernden Sekretionsphasen ausgeschüttet wird (27). Diese kurzen WH-konzentrationsgipfel erschweren Messungen von Einzelwerten bei Stimulationstests und erfordern zeitlich möglichst engmaschige und über einen möglichst langen Zeitraum sich erstreckende Blutentnahmen.

In 4 Kurven fand sich der maximale peak nicht während des Schlafs, sondern in der Wachperiode. Reine Schlafmessungen wären hier unzureichend gewesen.

Zahlreiche Faktoren - am offensichtlichsten Nahrungsaufnahme und Streß - beeinflussen die WH-Sekretion. Diese Faktoren wirken auch auf die Stimulierbarkeit von WH, die bei verschiedenen Tests untersucht wird. Die 4 oben erwähnten Maximalpeaks dürften durch einen schwankenden Blutzuckerspiegel (Hä. A., Th. S.), durch Streß (M.W.) oder einen allgemein zu beobachtenden Anstieg in den späteren Abendstunden (Gr. R.) bedingt sein.

5.2.1. Einfluß der Nahrungsaufnahme

Art und Ausmaß der WH-Reaktion auf Nahrungsaufnahme sind stark abhängig von der Zusammensetzung der Nahrung (13). Kohlenhydratreiche Nahrung hemmt, proteinreiche Nahrung fördert die WH-Sekretion (13). Die Patienten Sch. Ch. und Hu. A., sowie Ha. J und G. R. wurden jeweils gleichzeitig untersucht, d.h. sie erhielten zu denselben Zeiten die gleiche Nahrung. Sie reagierten jeweils gleichsinnig auf die Mahlzeiten mit Ansteigen oder Abfallen der WH-Konzentration.

Auf mangelnde Nahrungszufuhr können die relativ hohen Werte von D. B. zurückgeführt werden. Sie verringerten sich nach Nahrungsaufnahme drastisch.

Die Maximalpeaks von Hu. A. und Th. S. traten jeweils kurz vor oder kurz nach dem Essen auf. Schwankungen des Blutzuckerspiegels, eventuell auch Einfluß von Eiweißzufuhr, können hierfür als Ursache gelten. Schon geringe Veränderungen der Blutzuckerkonzentration können WH-Reaktionen auslösen (13, 33).

Plotnick (52) und Alford (1) bestreiten einen Einfluß der Nahrungsaufnahme, stellen jedoch beide mittags eine eindeutige Erhöhung der WH-Werte fest.

5.2.2. Einfluß von Streß

Auf psychischen Streß - Angst vor der Untersuchung oder Erwartung des Endes - müssen die auffälligen Erhöhungen der WH-Konzentration zurückgeführt werden, die zu Anfang (Hu. A., Th. S., M. W., Ha. J.) und Ende (Ho. J., K. A., M. W., G. Th.) der Blutentnahmen auftraten. Diese Beobachtung wurde von mehreren Autoren beschrieben (1, 13, 38). Unter Berücksichtigung dieser streßbedingten Veränderungen der Kurven können die derselben Uhrzeit zu Anfang und Ende der Untersuchung entsprechenden Werte einander zugeordnet werden.

Wie Buckler (14) zeigte, spielt bei jeder Art von Einwirkung auf die WH-Sekretion die Tageszeit eine ausschlaggebende Rolle. Derselbe

Reiz wirkt zu verschiedenen Tageszeiten unterschiedlich.

Diese Ergebnisse sprechen gegen Stimulationstests zur WH-Bestimmung und bedeuten eine Einschränkung für die Untersuchungen während des Tages. Es muß versucht werden, möglichst einheitliche, streßfreie dem Alltag ähnliche Untersuchungsbedingungen zu schaffen. Je länger der Zeitraum der Untersuchung ist, desto mehr zufällige Einzeleinflüsse werden ausgeschaltet, bzw. heben sich in ihrer Wirkung auf.

5.3. Schlaf und WH-Sekretion

Dem Beginn des Schlafs folgte in der Mehrzahl der Kurven sofort eine Erhöhung der WH-Konzentration. Bei 7 Patienten mündeten diese Anstiege jedoch nicht sofort in einen peak über 10 ng/ml, wie bei Alford (1) für Erwachsene beschrieben. Die Zeit von Schlafbeginn bis zum ersten überschwelligem peak betrug bei 3 Patienten 5 Stunden, zweimal 4 Stunden und in 2 Fällen 2 Stunden. Dadurch erklären sich die großen Unterschiede zwischen 5,5-Stunden-Schlafmessung und 24-Stunden-Werten bei einigen Patienten. Bei diesen 7 Patienten hätte eine Blutentnahme 60 Minuten oder nach Gelderen (31) 30 und 90 Minuten nach Schlafbeginn WH-Werte ergeben, die zum Verdacht eines partiellen WH-Mangels geführt hätten. Dies kann ebenfalls in 56 % der Kontrollkurven von Plotnick (52), Finkelshtein (28) und Bierich (7) beobachtet werden.

Das Fehlen eines Zusammenhangs zwischen 24-Stunden-WH-Sekretion und der Schlafdauer spricht gegen einen bestimmenden Einfluß des Schlafs auf die Gesamtsekretion von WH.

Diese Ergebnisse betonen die Notwendigkeit von 24-Stunden-Messungen zur genauen Einschätzung der WH-Sekretion. Große Sorgfalt ist hier auf die Ausschaltung möglicher Störgrößen zu verwenden.

Nach Buckler (14) bestimmen nicht nur äußere Einflüsse die Höhe der WH-Konzentration, sondern ebenso die Tageszeit.

5.4. Einfluß einer Tagesrhythmik auf WII-Messungen

Bei Übereinanderlagerung der Einzelkurven zeichnete sich ein eindeutiger circadianer Rhythmus der WII-Sekretion ab (s. Abb. 7). Vergleiche mit 24-Stunden-Rhythmen anderer Autoren (1, 34, 45, 52) zeigten Übereinstimmung in den charakteristischen Tendenzen: niedrige Vormittagswerte, Mittagsspeak, Anstieg am frühen Abend und Schlafpeaks.

Bei jeweils in 6-Stunden-Intervallen gesammelten Blutuntersuchungen gibt auch Butenandt (17) für die Zeit von 16⁰⁰ bis 22⁰⁰ deutlich höhere Werte an.

Da für unsere Untersuchung die Aufnahme der Kinder hauptsächlich zwischen 14⁰⁰ und 16⁰⁰ erfolgte, und dadurch, wie oben gezeigt, durch Streß erhöhte WII-Werte resultieren, müssen diese Werte der Durchschnittskurve als dem normalen Tagesablauf entsprechend zu hoch angesehen werden, was eine Verdeutlichung der Tendenzen - Mittagsspeak und erhöhte Abendwerte - zur Folge hat.

Abb. 12 bis 15 vergleichen die jeweils nach Uhrzeit oder Schlafbeginn gemittelten Kurven unserer Untersuchung und derjenigen von Plotnick (52).

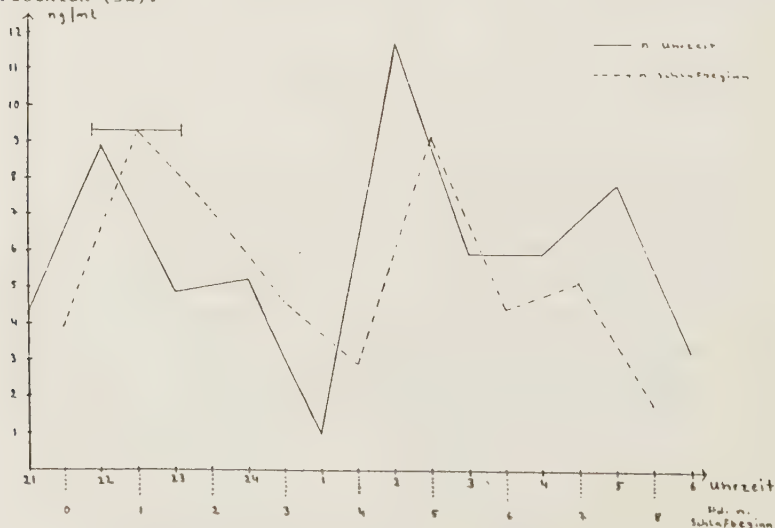


Abb. 12: Durchschnittskurven unserer Untersuchung nach Uhrzeit und Schlafbeginn gemittelt

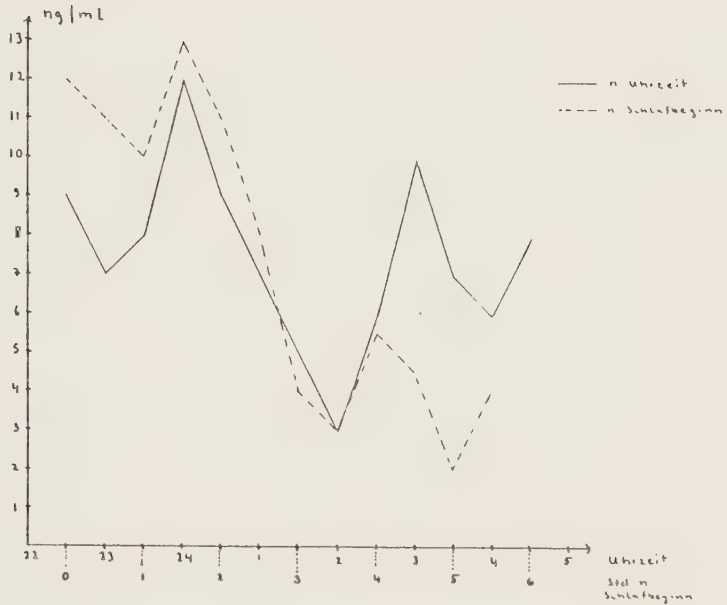


Abb. 13: Durchschnittskurven nach Plotnick (52) nach Uhrzeit und Schlafbeginn gemittelt

Aus Abb. 12 und 13 ergibt sich die Abhängigkeit der WH-Sekretion während des Schlafs vom Zeitpunkt des Schlafbeginns. Aufgrund von 12 angegebenen von 18 Kurven konnte für Plotnicks Patienten ein durchschnittlicher Schlafbeginn von 22,30 Uhr errechnet werden. Es zeigen sich jeweils starke Übereinstimmungen des Kurvenverlaufs. Auf Abb. 13 scheint die Korrelation der Kurven nach dem ersten peak abzunehmen.

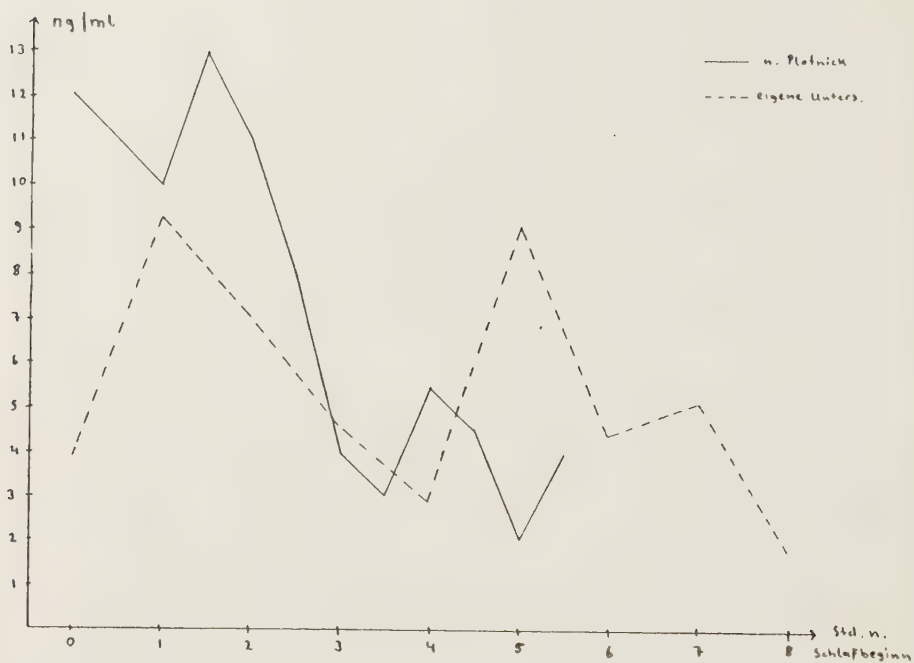


Abb. 14: Vergleich zweier nach Schlafbeginn gemittelten Kurven

In Abb. 14 sind die beiden nach Schlafbeginn gezeichneten Kurven dargestellt. Deutlich sind die 3 peaks mit einem Minimum etwa 3,5 Stunden nach Schlafbeginn zu erkennen. Die Korrelation verringert sich wieder nach dem ersten Minimum.

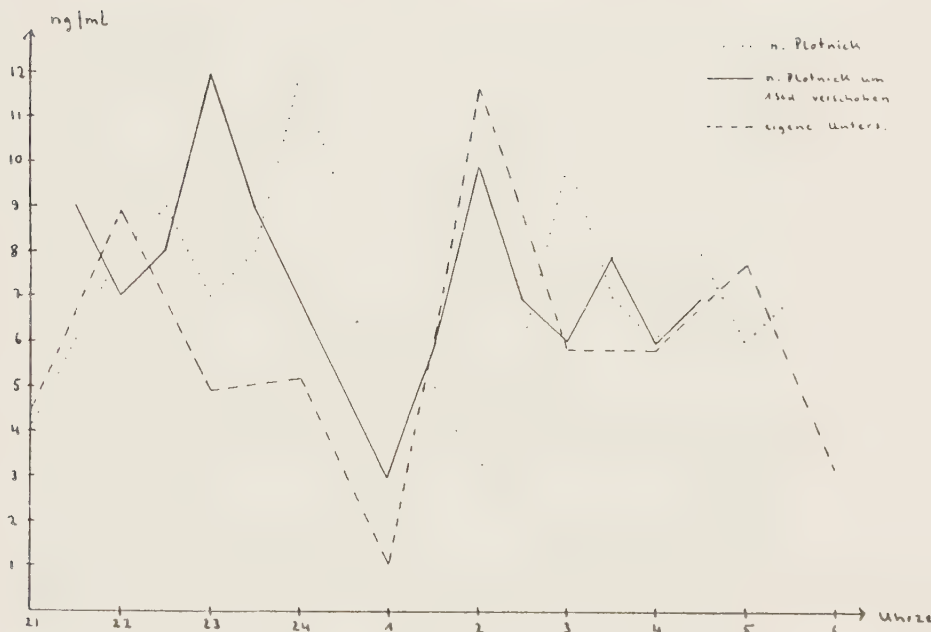


Abb. 15: Vergleich zweier nach Uhrzeit gemittelten Kurven

Auf Abb. 15 ergibt sich Übereinstimmung der Kurven erst nach Verschiebung um 1 Stunde, so daß die unterschiedlichen Zeiten des Schlafbeginns übereinstimmen.

Es scheint folglich bei der WL-Sekretion während der Nacht die Abhängigkeit vom Schlafrhythmus bestimmend zu sein, wobei diese nach dem ersten Schlafpeak an Gewicht verliert.

Henrichs (38) maß die WL-Konzentrationen während der ersten Stunde nach Schlafbeginn und fand keinen Einfluß von endogenen Schlafschwankungen und exogen gestörtem Schlaf. In unserer Untersuchung wiesen Kinder mit Schlafunterbrechungen keine niedrigeren Werte auf als Kinder mit tiefem durchgehenden Schlaf.

Buckler (14) verhinderte in seinen Versuchen bei einem erwachsenen Mann das Einschlafen während der Nacht. Er erhielt einen Anstieg der Werte bis Mitternacht, für den Rest der Nacht niedrige Werte, einen Mittagspeak und nach dem Einschlafen am Nachmittag einen Schlafpeak. Der Anstieg am Abend und der Mittagspeak bestätigen unsere Circadianrhythmik, der Einschlafpeak den Einfluß des Schlafbeginns. Es darf hierbei nicht vernachlässigt werden, daß durch das Verhindern des Schlafs eine beträchtliche Störung des circadianen Rhythmus hervorgerufen wurde, der in diesem Versuch ab etwa 24 Uhr -evtl. die Zeit des üblichen Schlafbeginns - ausgeschaltet sein dürfte.

Eastman (26) sah den ersten Schlafpeak als von der ersten SWS-Phase abhängig an, die restlichen peaks als von einem Tagesrhythmus bestimmt.

Martin (49) postuliert einen festen neutralen Rhythmus. Er erklärt das gemeinsame Auftreten von SWS-Phasen und WH-Sekretion durch die bei beiden vorhandene Auslösbarkeit durch 5-Hydroxytryptophan.

Nach Plotnick (52) spiegeln die WH-Schwankungen sowohl einen basalen circadianen Rhythmus als auch die Wirkung der umgebenden Einflüsse wieder. Er berechnete anteilmäßig 20 % der Veränderungen als zeitabhängig, 80 % als von Umweltfaktoren bedingt.

Eine klare Trennung dieser Einflußmöglichkeiten erscheint schwierig, da z.B. Mittagspeaks durch einen Tagesrhythmus wie auch durch Blutzuckerschwankungen erklärt werden können.

Nach Alford's (1) Untersuchungen an Erwachsenen gleichen sich die Sekretionsmuster von zwei aufeinanderfolgenden Tagen. Es ist festzustellen, daß ein circadianer Rhythmus der WH-Sekretion mit gewissen Charakteristika existiert, der von äußeren Faktoren beeinflusst wird. Mit Beginn des Schlafs erfolgt eine Konzentrationssteigerung, im weiteren Verlauf des Schlafs verläuft die Sekretion nach einem bestimmten Rhythmus, der möglicherweise auch die Schlafphasen beeinflusst. Inwieweit dieser Rhythmus vom Zeitpunkt des Schlafbeginns abhängt, kann nicht eindeutig entschieden werden.

Eine Gemeinsamkeit mit den Circadianrhythmen anderer Hormone (Glucocorticoide, Insulin, TSH ...) konnte nicht gefunden werden (10). Diese Vielzahl und ungenügende Kalkulierbarkeit der die WH-Sekretion beeinflussenden Faktoren lassen 24-Stunden-Messungen als ratsam erscheinen.

5.5. Einordnung der KEV- und Kontrollwerte

Unsere 24-Stunden-Messungen bestätigten in der Regel die Ergebnisse früher durchgeführter Stimulationstests:

G. Th., der bei einem Insulintest nur ungenügenden (7,3 ng/ml), bei späterer körperlicher Belastung jedoch einen ausreichenden Anstieg (17,3 ng/ml) der Konzentration gezeigt hatte, liegt bei unserer Berechnung mit 5,5-Stunden- wie 24-Stunden-Werten über dem Durchschnitt;

Hu. A. weist sowohl bei einem Belastungstest (23,3 ng/ml) als auch bei unserer Untersuchung Werte weit über der Grenze für eine normale Sekretion auf;

bei Sch. Ch., der zunächst bei einem Insulinbelastungstest hohe Werte (26,7 ng/ml) gezeigt hatte, bestätigten unsere relativ niedrigen Ergebnisse die späteren Tests mit körperlicher Belastung (2,3 ng/ml) und Clonidin (1,2 ng/ml), die nur ungenügenden Anstieg bewirkten.

In unseren Messungen konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den WH-Konzentrationen der KEV Kinder und der Kontrollgruppe festgestellt werden. Der Vergleich mit den von Bierich für ähnliche Untersuchungen angegebenen Werten zeigt einige Unterschiede auf.

Als Kontrollmittelwerte für 5,5 Stunden Schlaf geben Bierich und Ranke in verschiedenen Arbeiten 4 686 (7), 4 808 (8) und 3 578 (56) an. Diese sind somit erheblich höher als unser Kontrollwert von 2 620.

Die bei Bierich (7) für die Kontrollgruppe häufiger angegebenen peaks von über 50 ng/ml dürften normalerweise als Ausnahme gelten.

Zur Bestätigung unserer Kontrollgruppe wurde deren 24-Stunden-Mittelwert von 4,8 ng/ml mit denen anderer Autoren verglichen. Mit 3,1 ng/ml (18), 3,6 ng/ml (19), 5,3 ng/ml (65) und 5,2 ng/ml (52) dürfen diese als mit unserem Wert im Rahmen der Variationsbreite übereinstimmend angesehen werden. Zu beachten ist, daß unterschiedliche Methoden zur Bestimmung dieser Werte verwandt wurden. Oben genannte Autoren verwendeten im Gegensatz zu unseren einzelnen Blutentnahmen Blut, das kontinuierlich über einen bestimmten Zeitraum gesammelt worden war.

Kein signifikanter Unterschied besteht zwischen unserem Kontrollwert (2 620), unserem Ergebnis für die KEV-Gruppe (2 190) und derjenigen Bierichs und Rankes bei KEV (2 642 (7), 2 650 (56), 4 366 (8)).

Bei Betrachtung von Bierichs Gegenüberstellung (7) läßt sich aus der Gruppe von 18 KEV-Kindern eine Gruppe von 6 Patienten abtrennen, die deutlich niedrigere Werte aufweisen. Sie erreichen während des Schlafs lediglich Maxima von 8 bis 14 ng/ml. Partieller WII-Mangel wird bei Werten unter 10 ng/ml angenommen (48), eine Schwelle, die eventuell noch geringfügig nach oben verschoben werden müßte. Diese Gruppe von Kindern kann bei den Ergebnissen der Gesamtsekretion ebenso eindeutig wiedergefunden werden. Sie können nicht mehr unbedenklich als KEV eingestuft werden. Hier muß die Möglichkeit eines partiellen WII-Mangels oder einer Variante wie z.B. des transienten WII-Mangels nach Gourmelen (35) in Erwägung gezogen werden.

Unter Berücksichtigung dieser Erwägungen müßte Bierichs Gruppenzuteilung korrigiert werden: Kinder mit extrem hohen peaks über 50 ng/ml können nicht in größerem Umfange in die Kontrollgruppe eingeordnet werden, die 6 Patienten mit auffallend niedrigen WII-Werten dürfen nicht als KEV gelten.

Damit kann nicht mehr von einem signifikanten Unterschied zwischen Kontrollgruppe und KEV gesprochen werden.

Dieselbe Überlegung gilt für Somatomedinmessungen bei KEV. Die von Ranke (57) gefundene Gesamtverminderung der Somatomedine im Blut von KEV kann wieder zurückgeführt werden auf einige Patienten mit deutlich niedrigeren Somatomedinkonzentrationen. Ranke selbst schreibt, "daß das klinische Bild der KEV eine Gruppe von Kindern einschließt, die keine Normvariante des Wachstums mit guter Prognose darstellt". (57) Dies entspricht unserer Interpretation von einigen fälschlicherweise als KEV diagnostizierten Kindern mit partiellem Mangel.

Die Mehrzahl von Rankes Patienten weisen Somatomedinwerte im Normalbereich auf, was gegen ein gehäuftes Vorkommen eines von Frazer u.a. (30) beschriebenen immologisch, jedoch nicht biologisch wirksamen WH-Molekül oder einer von Laron (46) beschriebenen Veränderung an den WH-Rezeptoren bei KEV spricht. Dennoch müssen für folgende Untersuchungen gleichzeitige WH- und SM-Messungen gefordert werden.

5.6. Das Problem: die Gruppeneinteilung

Offensichtlich muß als das entscheidende Problem in dieser Frage das der Gruppeneinteilung gesehen werden. Ein Kind ist entweder wirklich konstitutionell EV oder aber hat erniedrigte WH-Konzentrationen und damit einen partiellen Mangel. Solange eine Gruppe von Kindern gefunden werden kann, bei denen kein pathologischer Hormon-Befund als Ursache für ihre Entwicklungsverzögerung vorliegt, dafür aber genetische Hinweise für KEV, dürfen nur diese als konstitutionell entwicklungsverzögert gelten; Kinder mit unphysiologischen Befunden müssen von dieser Gruppe abgetrennt werden. Diese Feststellung führt zur Pflicht, bei jedem Kind mit EV alle zumutbaren Untersuchungen zu unternehmen, um pathologische Hormonmangelzustände zu entdecken und es erst bei negativen Ergebnissen als KEV zu bezeichnen. Mit zunehmend genaueren Untersuchungsmethoden wird damit die Gruppe der vermeintlich KEV in Zukunft immer kleiner werden.

Das entscheidende Kriterium, der physiologische Endzustand im Erwachsenenalter, kann leider jeweils erst im Nachhinein beurteilt werden.

Entsprechend dieser Problematik mußten auch bei den für diese Arbeit untersuchten Patienten einige Einschränkungen gemacht werden.

Sch. Ch. weist im Verhältnis zur gesamten KEV Gruppe jeweils deutlich niedrigere WH-Werte auf. Seine maximale WH-Konzentration liegt nur knapp über 10 ng/ml. Die EV dieses Patienten kann nicht mehr als rein konstitutionell bedingt erklärt werden. Bei ihm muß die Möglichkeit eines partiellen WH-Mangels in Betracht gezogen werden, der eventuell durch exogenes WH zu behandeln wäre.

Bei G. R. gibt die Mutter als vermeintliche Ursache für seither bestehenden Minderwuchs einen Sturz vom 1. Stock an. Die trotz hoher peaks relativ geringe WH-Sekretion könnte auf einer leichten Sollwertschiebung des Regelkreises GRH-WH-SM beruhen.

Bei K. A. lassen die aus der Krankengeschichte hervorgehende Vielzahl von Klinikaufenthalten, die ungeordneten Familienverhältnisse und die auffallende Unruhe des Kindes auf einen Fall von "emotional deprivation" schließen, die zu Minderwuchs führen kann und mit einem Rückgang der WH-Sekretion einhergehen kann (13, 67).

Die Krankengeschichte von G. Th. erweist sich als wesentlich komplexer. Der Knabe wurde im Alter von 2 Jahren an einem Kleinhirnastrzytom operiert, mit 6 Jahren wurde eine ALL festgestellt und erfolgreich mit Zytostatika, Cortison und Telekobaltbestrahlung behandelt. Ca. 1,5 Jahre nach Beginn dieser Behandlung trat in der Wachstumskurve des Jungen ein Knick auf. Schon mit 3 Jahren war bei G. Th. jedoch ein Entwicklungsrückstand aufgefallen, der im folgenden mit einer Retardierung von etwa 2 Jahren bestehen blieb. Die Familienanamnese ergibt eine verzögerte Pubertät des Vaters. Diese Daten sprechen für eine KEV. Anders die Tatsache, daß bei einem Insulintest die WH-Sekretion nur ein Maximum von 7,24 ng/ml erreichte, und der Junge unter WH-Therapie mit einer Wachstumsrate von 7,1 cm/a statt vorher 2,5 cm/a wuchs.

Diese Fakten deuten auf die Möglichkeit eines partiellen WH-Mangels. Partieller Mangel wurde ausgeschlossen durch einen Belastungstest mit einem Maximum von 17,3 ng/ml und der 24stündigen Untersuchung mit einem maximalen peak von 26,1 ng/ml. Ein Erklärungsversuch hierzu wäre eine Schädigung der Hypophyse durch die Telekobaltbestrahlung mit Bildung eines insuffizienten WH-Moleküls. Bestimmung der SM-Konzentration im Blut würde hier weiteren Aufschluß erbringen.

Diese 4 fraglichen Grenzfälle sind auf KEV-Gruppe und Kontrollgruppe gleichmäßig verteilt. Nichtmiteinbeziehen ihrer Daten in die Berechnung der Vergleichswerte ergibt für die Gruppe der KEV einen 24-Stunden-Mittelwert von 5,1 ng/ml, für die Kontrollgruppe einen Wert von 5,9 ng/ml. Ein signifikanter Unterschied ist wieder nicht festzustellen.

Somit kann bei sorgfältiger Auswahl der Gruppen kein Unterschied in der WH-Sekretion von KEV und gesunden, familiär minderwüchsigen Knaben festgestellt werden. Die sorgfältige Einteilung der Patienten in Untersuchungsgruppen muß auch als der entscheidende Kritikpunkt an Bierichs Arbeit gelten.

5.7 Die Rolle des WH bei Wachstum und Entwicklung

Totaler oder partieller Ausfall von WH bewirkt Verzögerung von Wachstum und Entwicklung (15, 30, 37, 44, 47, 53, 60, 63). Indes deutet einiges darauf hin, daß für die WH-Wirkung lediglich eine bestimmte Schwellenkonzentration erreicht werden muß, und weitere Erhöhung keine Wirkungssteigerung zur Folge hat.

Beim Vergleich der Wachstumsraten mit den über 24 Stunden gemessenen Mittelwerten konnte keine Korrelation erkannt werden. Butenandt (17) wies bei 20 Kindern ebenfalls das Fehlen eines Zusammenhangs zwischen WH-Sekretion über 24 Stunden und der Wachstumsrate nach. Eine eindeutige Beziehung zur mittleren Testosteronkonzentration konnte dagegen hergestellt werden.

In ähnlicher Weise schreibt Bierich (8) bei Adoleszenten dem WH beim Wachstumsprozeß lediglich eine permissive Rolle für Anabolika zu. Andererseits sollen die während der Pubertät erhöhten Testosteronkonzentrationen die WH-Sekretion stimulieren (8, 24, 27, 29, 40, 49). Den daraus resultierenden Unterschied in der WH-Sekretion präpubertärer und pubertärer Knaben konnten Butenandt (17), Thompson (65) und Gourmelin (35) nicht bestätigen. Auch eine Korrelation zwischen WH- und Testosteronkonzentration konnten sie nicht finden.

Unsere 24-Stunden-Mittelwerte liegen mit einem Durchschnitt von korrigiert 5,5 ng/ml nahe Thompsons Werten für präpubertäre (5,3 ng/ml) und pubertäre Knaben (6,2 ng/ml).

Unsere Beobachtung von sehr hohen und häufigen Wachpeaks bei präpubertären Kindern deckt sich mit den Angaben der Mehrzahl der Autoren (9, 35, 52, 65), während Finkelstein (27) und Frasier (29) den Eintritt der Pubertät mit einer vermehrten Gesamtsekretion von WH und erstmaligem Auftreten von Wachpeaks verbinden. Finkelstein (27) gibt für präpubertäre Kinder maximal 4 peaks an. Die von uns ermittelten 24-Stunden-Kurven wiesen mehrmals 8 peaks auf, was Finkelstein erst für pubertäre Kinder anführt.

Damit kann dem WH im Wachstums- und Entwicklungsprozeß keine Schrittmacherwirkung zugesprochen werden.

6. Zusammenfassung

Untersucht wurden 11 gesunde, minderwüchsige, präpubertäre Knaben im Alter von 10 bis 15 Jahren, davon 6 Kinder mit KEV.

Über 24 Stunden erfolgten Blutentnahmen alle 30 Minuten. Deren WH-Gehalt wurde mittels RIA bestimmt. WH-Tagesprofile wurden erstellt, sowie 24-Stunden-Mittelwerte, 24-Stunden-Integral und 5,5-Stunden-Schlafintegrale berechnet. Bei keinem dieser Parameter konnte ein signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe der KEV Knaben und der Kontrollgruppe festgestellt werden.

	KEV	N
24-Stunden-Mittelwert:	4,5	4,8
24-Stunden-Integral	6 469,2	6 838,9
5,5-Stunden-Schlafintegral:	2 175,7	2 743,6

Wiederholt berichtete erniedrigte WH-Konzentrationen bei KEV dürften auf fälschliches Miteinbeziehen von Kindern mit partiellem WH-Mangel in die Gruppe der KEV zurückzuführen sein.

7. Literaturangaben

- 1) Alford, F. P. Baker, H. W. G., Burger, H. G., de Kretser, D. M., Hudson, B., Johns, M. W., Masterton, J. P., Patel, Y. C., Rennie, G. C.:
Temporal Patterns of Integrated Plasma Hormone Levels During Sleep and Wakefulness. I Thyroid-Stimulating Hormone, Growth Hormone and Cortisol
J. Clin. Endocrinol. Metab. 37, 841 (1973)
- 2) Bayley, N., Pinneau, S. R.:
Tables for predicting adult height from skeletal age: revised for use with the Greulich-Pyle hand standards.
J. Pediat. 40, 423 (1952)
- 3) Bierich, J. R.:
Störungen der sexuellen Reifung.
Mschr. Kinderheilk. 109, 140 (1961)
- 4) Bierich, J. R., Brodt, B., Gupta, D., Schönberg, D.:
Über die konstitutionelle Entwicklungsverzögerung
Mschr. Kinderheilk. 120, 334 (1972)
- 5) Bierich, J. R.:
Investigations in early normal puberty and Constitutionally delayed adolescence
Ped. Res. 7, 45 (1973)
- 6) Bierich, J. R.:
Entwicklungsverzögerung.
Mschr. Kinderheilk. 123, 301 (1975)
- 7) Bierich, J. R., Potthoff, K.:
Die Spontansekretion des Wachstumshormons bei der konstitutionellen Entwicklungsverzögerung und der frühnormalen Pubertät
Mschr. Kinderheilk. 127, 561 (1979)
- 8) Bierich, J. R.:
Untersuchungen zur Genese des Pubertätswachstumsschubs
Mschr. Kinderheilk. 129, 393 (1981)

- 9) Blizzard, R. M., Thompson R. G., Baghdassarian, A.,
Kowarski, A., Migeon, C. H., Rodriguez, A.:
In: The control of the onset of puberty.
Grumbach, M. M., Grave, a.D., Mayer, F. E. (eds.)
Viley and Sons, New York, 1974
- 10) Blunck, W.: Pädiatrische Endokrinologie, Urban und Schwarzen-
berg, München 1977
- 11) Brockhaus, der Große, Bd. 12, S. 760, Wiesbaden 1957
- 12) Brook, C. G. D.:
Growth Assessment in Childhood and adolescence,
Blackwell Scientific, Publications, 1982
- 13) Brown, G. M., Seggie J. A., Chambers J. S., Ettigi P. G.:
Psychoendocrinology and Growth Hormone: a Review.
Psychoneuroendocrinology 3, 131 (1978)
- 14) Buckler, J. M. H.:
Spontaneous variations in serum growth hormone
levels.
Acta Endocrinologica 65, 342 (1970)
- 15) Butenandt, O.: Partieller Wachstumshormonmangel:
Endogener Wachstumshormongehalt und Wirkung von exogen
zugeführtem humanem Wachstumshormon.
Klin. Wschr. 50, 266 (1973)
- 16) Butenandt, O.:
Genetischer und Endokriner Minderwuchs.
Deutscher Ärzteverlag Köln, 1974
- 17) Butenandt, O., Eder, R., Wohlfarth, K., Bidlingmaier, F.,
Knorr, D.:
Mean 24-Hour Growth Hormone and Testosterone Concen-
trations in Relation to Pubertal Growth Spurt in Boys
with Normal or Delayed Puberty.
Eur.J. Pediat. 122, 85 (1976)
- 18) Butenandt, O., Eder, R., Clados-Kelch, A.:
Wachstumshormonbestimmungen bei Kindern mit rheumatoider
Arthritis und Still-Syndrom.
Verh. Dtsch. Ges. Rheumatol. 4, 47 (1976)

- 19) Butenandt, O.:
Durchschnittlicher Wachstumshormonspiegel
(24-Stunden-Hormonspiegel) bei Kindern mit
Adipositas.
Mschr. Kinderheilk. 125, 487 (1977)
- 20) Butenandt, O.:
Die konstitutionelle Entwicklungsverzögerung -
Untersuchungen zur Therapie mit Wachstumshormon.
Klin. Pädiat. 196, 69 (1984)
- 21) Butenandt, O.:
Persönliche Mitteilung, 1984
- 22) Crawford, J. D.:
Meat, Potatoes and Growth Hormone
N. Engl. J. Med. 305, 163 (1981)
- 23) Daughday, W. H.:
Hormonal Regulation of Growth by Somatomedin
and other Tissue Growth Factors
Clinics in Endocrinology and Metabolism 6, 117 (1977)
- 24) Deller, I. J., Plunket, D. C., Forsham, P.H.:
Growth hormone studies in Growth retardation.
Calif. Med. 104, 359 (1966)
- 25) Drosdowski, G.:
Duden - Etymologie, Mannheim, 1963
- 26) Eastman, C. J., Lazarus, L.:
Growth hormone release during sleep in Growth
retarded children.
Arch. Dis. Childh. 48, 502 (1973)
- 27) Finkelstein, J. W., Roffwarg, H. P., Boyar, Z. M., Kream, J.,
Hellman, L.:
Age-Related Change in the Twenty-Four-Hour
Spontaneous Secretion of Growth Hormone.
J. Clin. Endocrinol, Metab. 35, 665 (1972)

- 28) Finkelstein, J. W., Boyar, R.M., Roffwarg, H. P., Kream, J.
Fukushima, D. K., Gallagher, T. F., Hellmann, L.:
Growth Hormone Secretion in Congenital adrenal
Hyperplasia
J. Clin. Endocrinol, Metab. 36, 121 (1973)
- 29) Frasier, S. D., Hilburn, J. M., Smith, F. G.:
Effect of adolescence on the serum growth hormone
response to hypoglycemia.
J. Pediat. 77, 465 (1970)
- 30) Frazer, T., Gavin, J. R., Daughday, W. H., Hillman, R. E.,
Weldon, V. V.: Growth hormone - dependent growth
failure
J. Ped. 101, 12 (1982)
- 31) Gelderen, H. H. van, Heremans, G.:
Growth hormone levels during the first hours of sleep
in children (Abstract No. 102)
Ped. Res. 9, 870 (1975)
- 32) Glick, S. M., Roth, J., Yalow, R. S., Berson, S. A.:
Immun o assay of human growth hormone in plasma
Nature 199, 784 (1963)
- 33) Glick, S. M., Roth, J., Yalow, R. S., Berson, S. A.:
The regulation of growth hormone secretion
Rec. Prog. Horm. Res. 21, 241 (1965)
- 34) Gotlin, R. W., Mace, J. W., Silver, H. K.:
Ruised nyctohemeral (night and day) growth-hormone
levels in conditions with primordial short stature.
Lancet 1, 626 (1971)
- 35) Gourmelen, M., Pham-hun-trung, M. T., Girard, F.:
Transient Partial hGH Deficiency in Prepubertal
Children with Delay of Growth.
Ped. Res. 13, 221 (1979)
- 36) Greulich, W. W., Pyle, S. I.:
Radiographie atlas of sceletal development of the
hand and wrist.
2nd edn, Stanford, California, 1959

- 37) Hayek, A., Peake, G. T.:
Growth and somatomedin - C responses to growth hormone in dwarfed children
J. Ped. 99, 868 (1981)
- 38) Henrichs, I., Illig, R., Hecker, A.:
Wachstumshormonkonzentration während des ersten tiefen Nachtschlafes (EEG-Stadien D und E) bei 20 Kindern mit normalem Wachstum.
Helv. paediat. Acta 26, 649 (1971)
- 39) Jung, C. G.:
Typologie, S. 114, Walter, Freiburg 1980
- 40) Illig, R., Prader, A.:
Effect of Testosterone on Growth Hormone Secretion in Patients with Anorchia and Delayed Puberty.
J. Clin. Endocr. 30, 615 (1970)
- 41) Illig, R.:
Wachstumshormonuntersuchungen bei 225 Kindern mit Minderwuchs.
Schweiz. med. Wschr. 102, 760 (1972)
- 42) Kaplan, S. L., Abrams, C. A. L., Bell, J. J., Conte, F. A., Grumbach, M. M.:
Growth and Growth Hormone.
Pediat. Res. 2, 43 (1968)
- 43) Knorr, D.:
Proportionierter Zwergwuchs.
Med. Klin. 66, 1103 (1971)
- 44) Kowarski, A. A., Schneider, J., Ben-Galim, E., Weldon, V. V., Daughaday, W. H.:
Growth Failure with normal serum RIA-GH and low somatomedin activity: Somatomedin restoration and growth acceleration after exogenous GH.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 47, 461 (1978)
- 45) Lanes, R., Plotnick, L. P., Spencer, E. M., Daughaday, W. H., Kowarski, A. A.:
Dwarfism associated with normal Serum Growth Hormone and increased bioassayable, receptorassayable, and immunoassayable Somatomedin
J. Clin. Endocrinol. Metab. 50, 485 (1980)

- 46) Laron, Z.:
Syndrome of familial dwarfism and high plasma immunoreactive growth hormone (IR-hGH)-Laron type dwarfism.
Paediatrician 6, 106 (1977)
- 47) Laron, Z., Sarel, R., Pertzalan, A.:
Puberty in Laron Type Dwarfism.
Eur. J. Pediatr. 134, 79 (1980)
- 48) Laron, Z., Butenandt, O.:
Conclusions of an International Workshop on Evaluation of Growth Hormone Secretion (Physiology and Clinical Application)
Eur. J. Pediatr. 139, 3 (1982)
- 49) Martin, J. B.:
Neural Regulation of Growth Hormone Secretion.
N. Engl. J. Med. 288, 1384 (1973)
- 50) Noack, S.:
Auswertung von Mess- und Versuchsdaten mit Taschenrechner und Tischcomputer.
de Gruyter, Berlin, 1980
- 51) Okada, Y., Hikita, T., Ishitobi, K., Wada, M., Santo, Y., Harada, Y.:
Human Growth Hormone Secretion after Exercise and Oral Glucose Administration in Patients with Short Stature.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 34, 1055 (1972)
- 52) Plotnick, L. P., Thompson, R. G., Kowarski, A., Lacerda, A. de, Migeon, C. J., Blizzard, R. M.:
Circadian Variation of Integrated Concentration of Growth Hormone in Children and Adults.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 40, 240 (1975)
- 53) Priesel, R., Wagner, R.:
Gesetzmäßigkeiten im Auftreten der extragenitalen sekundären Geschlechtsmerkmale bei Mädchen.
Z. menschl. beerb.- u. Konstit.-Lehre 15, 333 (1931)
- 54) Pschyrembel, Klinisches Wörterbuch, de Gruyter, Berlin 1982

- 55) Raben, M. S.:
Human Growth Hormone.
Rec. Progr. Horm. Res. 15, 71 (1959)
- 56) Ranke, M. B., Bierich, J. R.:
Somatomedin and sleep-related GH-secretion
in children with constitutional delay of growth
and adolescence (cDGA)
Eur. J. Pediat. 133, 179 (1980)
- 57) Ranke, M. B., Schwaderer, M. L., Bierich, J. R.:
Die konstitutionelle Entwicklungsverzögerung:
Eine einfache Normvariante des Wachstums?
Klin. Pädiat. 194, 289 (1982)
- 58) Rosenstern, I.:
Über temporäre Disharmonien der körperlichen
Entwicklung im Kindesalter
Kinderärztliche Praxis 4, 18 (1933)
- 59) Rudman, D., Kutner, M. H., Blackston, R. D., Jansen, R. D.,
Patterson, J. H.:
Normal Variant Short Stature: Subclassification
Based on Responses to Exogenous Human Growth Hormone
J. Clin. Endocrinol, Metab. 49, 92 (1979)
- 60) Rudman, D., Kunter, M. H., Blackston, R. D., Cushman, R. A.,
Bain, R. P., Patterson, J. H.:
Children with Normal-Variant Short Stature:
Treatment with Human Growth Hormone for six Months.
N. Engl. J. Med. 305, 123 (1981)
- 61) Schönberg, D. K.: Wachstumshormon im Kindesalter
Methodische und klinische Untersuchungen
Habilitationsschrift Tübingen 1971
- 62) Schönberg, D. K., von Puttkammer, K., Klemm, W., Gupta, D.,
Bierich, J. R.:
Kurz- und Kombinationstests zur Prüfung hormonaler
Insuffizienz bei minderwüchsigen Kindern
Mschr. Kinderheilk. 123, 331 (1975)

- 63) Tanner, J. M., Whitehouse, R. H.:
A Note on the Bone Age at which Patients with
True Isolated Growth Hormone Deficiency enter
Puberty.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 41, 788 (1975)
- 64) Tanner, J. M., Whitehouse, R. H.:
Clinical longitudinal standards for height,
weight, height velocity, weight velocity and
the stages of puberty.
Arch. Dis. Childh. 51, 170 (1976)
- 65) Thompson, R. G., Rodriguez, A., Kowarski, A., Migeon, C. J.,
Blizzard, R. M.:
Integrated Concentrations of Growth Hormone
correlated with Plasma Testosterone and Bone Age
in Preadolescent and Adolescent Males.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 35, 334 (1972)
- 66) Wilkins, L.:
The diagnosis and treatment of endocrine
disorders in childhood and adolescence.
3rd. ed., Ch. Thomas, Springfield, Ill., 1965
- 67) Williams, R. H.:
Textbook of Endocrinology, 6th ed.
Saunders, Philadelphia, 1981
- 68) Wise, P. H., Burnet, R. B., Geary, T. D., Berriman, H.:
Selective impairment of growth hormone to
physiological stimuli.
Arch. Dis. Childh. 50, 210 (1975)

A b s t r a c t

MEIXNER, MONIKA

24-Stunden-Wachstumshormonbestimmung bei Kinder mit konstitutioneller Entwicklungsverzögerung im Vergleich zu gesunden Kindern

Untersucht wurden 11 gesunde, minderwüchsige, präpubertäre Knaben im Alter von 10 bis 15 Jahren, davon 6 Kinder mit KEV. Über 24 Stunden erfolgten Blutentnahmen alle 30 Minuten. Deren WH-Gehalt wurde mittels RIA bestimmt. WH-Tagesprofile wurden erstellt, sowie 24-Stunden-Mittelwerte, 24-Stunden-Integral und 5,5-Stunden-Schlafintegrale berechnet. Bei keinem dieser Parameter konnte ein signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe der KEV Knaben und der Kontrollgruppe festgestellt werden.

Die einzelnen Werte lauteten:

- für den 24-Stunden-Mittelwert bei der KEV-Gruppe 4,5 ng/ml gegenüber 4,8 ng/ml bei der Kontrollgruppe
- für das 24-Stunden-Integral 6 469,2 ng.min/ml gegenüber 6 838,9 ng.min/ml
- für das 5,5-Stunden-Schlafintegral 2 175,7 ng.min/ml gegenüber 2 743,6 ng.min/ml

Wiederholt berichtete erniedrigte WH-Konzentrationen bei KEV dürften auf fälschliches Miteinbeziehen von Kindern mit partiellem WH-Mangel in die Gruppe der KEV zurückzuführen sein.

Herrn Professor Dr. med. O. Butenandt möchte ich herzlich danken für die Überlassung des Themas und die immer freundliche Unterstützung und Betreuung.

Mein Dank gilt auch den Ärzten, Schwestern und Med. Techn. Assistentinnen der Universitätskinderklinik, besonders Fräulein Rüdisser und Herrn Dr. Dörr.

Lebenslauf

Ich wurde am 10.5.1959 in Würzburg als erstes Kind des Ministerialrats Josef Meixner und seiner Ehefrau Maria Theresia geboren.

1965: Volksschule an der Ridlerstraße in München
1969: Gymnasium Grafing
1972: Gymnasium Vaterstetten
Juni 1978: Abitur
November 1978: Beginn des Studiums der Zahnmedizin
1983: Staatsexamen
Februar 1984: Approbation als Zahnärztin
April 1984: Beginn der Assistenzzeit

